

Ischémie myocardique silencieuse

G Helft
JP Metzger

Résumé. – L'angine de poitrine n'est pas la manifestation ischémique la plus fréquente de l'angor, qu'il soit stable ou instable. C'est l'ischémie silencieuse ou asymptomatique qui représente l'événement ischémique le plus fréquent de la maladie coronaire. Ce n'est pas sans poser de nombreux problèmes parmi lesquels sa détection, sa signification et son traitement. L'ischémie silencieuse est essentiellement détectée par le sous-décalage du segment ST pendant l'effort et, à un moindre degré par le Holter électrocardiographique (ECG), même s'il existe de nombreux autres moyens de la détecter. Il est reconnu que l'ischémie a la même signification pronostique qu'elle soit asymptomatique ou non. Dans l'angor instable et en postinfarctus, les épisodes d'ischémie myocardique silencieuse identifient un sous-groupe de patients à plus haut risque de décès et d'infarctus non fataux qui bénéficient d'une revascularisation myocardique.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : ischémie, ischémie silencieuse, coronaire, épreuve d'effort, coronarographie, revascularisation myocardique.

Introduction

L'ischémie myocardique silencieuse (IMS) est définie par la présence d'une ischémie myocardique en l'absence de douleur thoracique angineuse ou d'équivalents angineux. L'ischémie myocardique est attestée par : des modifications transitoires du segment ST à l'électrocardiogramme (ECG), un déficit réversible de perfusion myocardique, ou des anomalies réversibles de mouvements pariétaux régionaux ventriculaires. Le concept d'IMS, connu depuis longtemps, connaît un regain d'actualité grâce aux avancées technologiques.

Définition

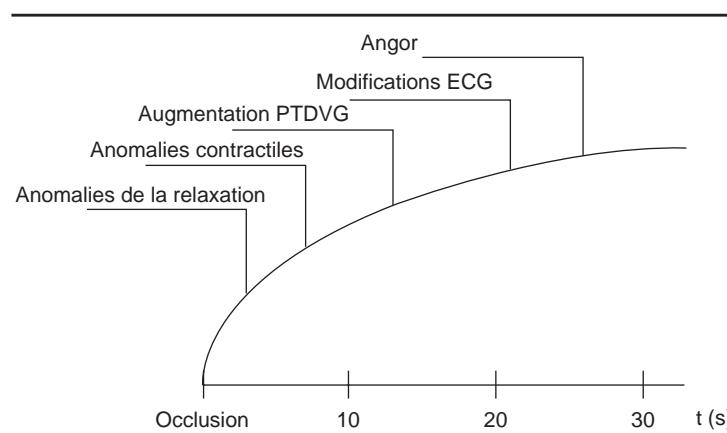
L'ischémie myocardique est généralement considérée comme l'expression habituelle de la maladie coronarienne, l'angor étant considéré comme le maître symptôme de cette maladie coronarienne et de l'ischémie myocardique. Cependant, il est apparu progressivement que l'angor était un marqueur de faible spécificité et sensibilité de la maladie coronarienne [7, 17, 37, 60]. En particulier, l'absence d'angor ne signifie pas l'absence de maladie coronarienne, laquelle peut être de surcroît potentiellement fatale. D'autre part, chez des patients coronariens avérés, l'absence d'angor n'implique pas forcément un pronostic bénin [8]. À l'inverse, la sévérité de la symptomatologie angineuse n'est pas corrélée avec l'extension de la maladie coronarienne et sa gravité [33]. Le Holter ECG ambulatoire permet la détection d'épisodes asymptomatiques d'ischémie de la vie quotidienne chez des patients coronariens [14, 64]. L'ischémie myocardique asymptomatique ou silencieuse est définie par la présence d'un sous-décalage du segment ST sans douleur

contemporaine. La présence d'anomalie(s) de la perfusion myocardique pendant ces épisodes de sous-décalage du segment ST atteste de la nature ischémique de ces modifications électriques [18]. Des études récentes ont démontré que, chez des patients coronariens, l'ischémie myocardique est fréquente malgré le contrôle apparent de la symptomatologie [10, 16], et que l'existence d'une telle ischémie myocardique résiduelle est associée à un pronostic aggravé et à un risque accru de mort subite. Une maladie coronarienne évoluée peut en effet exister avec peu, voire aucun symptôme et peut évoluer rapidement vers un infarctus du myocarde ou une mort subite [17, 61]. La mort subite peut aussi être la première manifestation de la maladie coronarienne [36, 69]. Plus de 50 % des morts subites surviennent sans antécédent documenté de maladie coronarienne [69]. La détection de l'ischémie myocardique pendant l'épreuve d'effort chez des sujets asymptomatiques permet de prédire un risque augmenté d'événements coronaires et de mort subite [40]. C'est dire l'importance de la compréhension physiopathologique de l'ischémie myocardique silencieuse, de ses techniques diagnostiques, de sa prévalence, de son traitement et de son pronostic, thèmes que nous allons successivement développer.

Physiopathologie

L'ischémie myocardique résulte du déséquilibre entre la demande et les apports en oxygène du tissu myocardique. De nombreuses études expérimentales ont démontré que divers facteurs intervenaient dans ce rapport demande/apports. L'ischémie est accompagnée par une diminution de la clairance des métabolites tissulaires en raison de la perfusion réduite. Une sténose coronaire fixe peut augmenter la résistance au flux coronaire. De même, des phénomènes de spasme ou de thrombose peuvent augmenter cette résistance. Une augmentation de la pression télodistolique ventriculaire gauche peut également avoir des répercussions sur la vascularisation du sous-endocarde. L'augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle systolique, de la contrainte pariétale ventriculaire gauche et de sa contractilité augmentent la

Gérard Helft : Cardiologue. Institut de Cardiologie. Groupe Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.
Jean-Philippe Metzger : Professeur des Universités, praticien hospitalier



1 Cascade ischémique. ECG : Électrocardiogramme ; PTDVG : pression télédiastolique du ventricule gauche.

demande du myocarde en oxygène. La tachycardie, en diminuant le temps de perfusion diastolique, diminue le flux coronaire alors qu'il y augmentation de la demande.

Cascade ischémique (fig 1)

Lors d'une occlusion coronaire, la cascade ischémique est maintenant bien connue (fig 1). Elle débute par des anomalies de la relaxation myocardique dans les secondes qui suivent l'occlusion coronaire expérimentale qui se produit lors d'une angioplastie coronaire chez l'homme. Il s'ensuit des anomalies de la contraction, puis une augmentation des pressions diastoliques, puis des modifications électrocardiographiques (sous- ou sus-décalage du segment ST) et seulement après, chez certains patients seulement, par des manifestations angineuses [20]. Il est par conséquent facilement concevable qu'une certaine proportion de ces événements ischémiques, les moins sévères et/ou les plus brefs, ne déclenchent pas d'angor, la cascade ischémique s'interrompant avant cette ultime manifestation.

La perception d'une symptomatologie angineuse nécessite l'intégrité du système nerveux périphérique et central. Le cœur est richement innervé, les faisceaux nerveux se rassemblant dans trois plexus se ramifiant sur les faces antérieure et postérieure de l'aorte, débordant sur la face postérieure du cœur et dans la région inter-aortopulmonaire. Le phénomène de la douleur est éminemment subjectif, mais des études suggèrent que l'adénosine est un stimulus important pour les récepteurs sensitifs cardiaques et un médiateur de la douleur thoracique. Des anomalies neurologiques peuvent expliquer que l'ischémie myocardique soit moins perçue chez certains patients que chez d'autres. Le seuil de symptomatologie ischémique est variable. Ainsi, la prévalence élevée d'ischémie myocardique silencieuse (IMS) est bien connue chez les patients diabétiques, sans doute en raison d'une neuropathie sensorielle [4, 6]. Des facteurs psychologiques, voire culturels, ont même été incriminés. Après transplantation cardiaque également, l'absence de symptomatologie angineuse est fréquente en cas d'ischémie myocardique, en raison de la dénervation chirurgicale.

L'idée qu'un spasme coronaire soit en cause dans les épisodes d'IMS a été corroborée par des Holter ECG où la fréquence cardiaque était plus basse lors d'IMS par rapport à celle atteinte lors d'épreuves d'effort sans épisode ischémique [12]. La diminution documentée de la captation isotopique scintigraphique lors des changements ECG asymptotiques a démontré le caractère ischémique de ces épisodes [12]. Il a ensuite été montré que le stress mental (l'arithmétique par exemple) ou la consommation d'une cigarette entraînait des épisodes d'IMS [2, 13, 15, 54]. En présence d'une lésion d'athérosclérose, le flux coronaire peut être réduit secondairement à une vasoconstriction au niveau de la plaque en raison notamment d'une dysfonction endothéliale associée et d'une moindre biodisponibilité en oxyde nitrique en réponse à la stimulation

vasodilatatrice. Cette vasoconstriction est particulièrement fréquente lorsque les catécholamines circulantes sont élevées [27]. Ce mécanisme explique les bénéfices potentiels de certains vasodilatateurs (dérivés nitrés, inhibiteurs calciques) (cf « Traitement médicamenteux »).

Le flux coronaire peut également être réduit par la formation d'un thrombus intermittent initiée par une agréability plaquetttaire augmentée [25]. La nicotine favorise aussi l'agréation plaquetttaire et a un rôle direct sur la vasoconstriction [44].

Des études initiales suggéraient que la réduction du flux coronaire joue un rôle prépondérant par rapport à l'augmentation des besoins. Cela était déduit du fait que l'augmentation de la fréquence cardiaque était relativement modeste juste avant les épisodes d'IMS de la vie courante [5, 12]. D'autre part, cette augmentation de la fréquence cardiaque était moindre que celle observée lors d'épreuves d'effort qui ne déclenchaient pas d'ischémie chez un même patient. Enfin, la plupart des épisodes asymptomatiques survenant en dehors d'une activité physique intense, l'hypothèse qu'une augmentation de la demande tissulaire myocardique en oxygène soit responsable était peu plausible [49]. Cependant, il a été démontré récemment par des études de Holter ECG ambulatoire et de surveillance tensionnelle ambulatoire que le rôle de l'augmentation de la demande en oxygène dans la genèse des épisodes d'IMS était bien réel. Il est très plausible que les deux mécanismes, une augmentation de la demande et une diminution de l'apport en oxygène, soient en cause dans des proportions indéterminées mais variables dans la genèse des épisodes d'IMS. La diminution de l'apport, par les différents mécanismes évoqués plus haut, a certainement un rôle plus important dans les épisodes d'IMS des syndromes coronaire aigus, l'augmentation de la demande en oxygène étant sans doute davantage en cause chez les patients souffrant d'angor stable.

Rythme circadien

Une augmentation significative de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique peut précéder le début d'épisodes d'IMS de la vie quotidienne [16, 19]. Le seuil d'ischémie dépend de la durée de l'augmentation de la fréquence cardiaque [49]. Une augmentation prolongée (de l'ordre de 30 minutes) et modérée de la fréquence cardiaque peut diminuer le seuil ischémique. Cela peut partiellement expliquer la raison pour laquelle des épisodes d'IMS peuvent survenir dans la vie courante à des fréquences cardiaques plus basses que celles observées lors des ischémies au cours des épreuves d'effort. Ce sont pendant les 4 premières heures qui suivent le réveil matinal que les événements cardiovasculaires que sont l'infarctus du myocarde [52], la mort subite cardiaque [51], le spasme coronaire [70], et les épisodes d'IMS [19] sont les plus fréquents. Ce sont pendant ces mêmes 4 premières heures qui suivent le réveil matinal que le niveau des catécholamines circulantes, l'agréation plaquetttaire [66], la fréquence cardiaque, les résistances vasculaires, la pression artérielle [50] sont les plus élevés.

Tout comme les autres manifestations d'ischémie myocardique, les épisodes d'IMS sont le résultat d'une interaction complexe entre des facteurs endothéliaux, hématologiques, endocriniens et inflammatoires chez des patients présentant certains des facteurs de risque de la maladie coronaire [67].

Méthodes de détection de l'ischémie myocardique silencieuse

L'ischémie myocardique cliniquement silencieuse a été caractérisée initialement par un sous-décalage du segment ST pendant l'effort. Puis, NJ Holter, à l'occasion du développement d'un enregistreur ECG ambulatoire (qui portera son nom bien connu), a décrit des cas similaires survenant dans la vie quotidienne [32]. Ces deux méthodes, l'épreuve d'effort et le « Holter ECG », c'est-à-dire l'enregistrement ECG en continu, le plus communément sur 24 heures, sont logiquement devenues les méthodes de choix les plus répandues

Méthodes de détection de l'ischémie myocardique silencieuse
Épreuve d'effort électrocardiographique.
Surveillance électrocardiographique ambulatoire.
Surveillance électrocardiographique en unité de soins intensifs et préopératoire.
Surveillance hémodynamique (Swan-Ganz).
Scintigraphie myocardique au thallium.
Échocardiographie de stress.
Tomographie par émission de positrons.
Imagerie par résonance magnétique nucléaire.

pour la détection de l'IMS. Cependant, il existe bien d'autres méthodes ou variantes comme les modifications du segment ST périopératoires, les défauts de perfusion sur des scintigraphies, des anomalies de la contractilité segmentaire, voire des modifications de paramètres hémodynamiques.

ÉPREUVE D'EFFORT ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUE

Le critère électrocardiographique le plus classique d'ischémie est le sous-décalage horizontal ou descendant du segment ST d'au moins 0,1 mV (soit 1 mm habituellement) à 80 ms du point J, sous-décalage persistant au moins 30 secondes [19]. Il existe cependant d'authentiques sous-décalages qui ne sont pas en rapport avec une étiologie ischémique et qui sont répertoriés comme des faux positifs. Les causes les plus fréquentes de ces faux positifs sont l'hypertrophie ventriculaire gauche, des troubles de la conduction intraventriculaire gauche, le syndrome de Wolff-Parkinson-White, le prolapsus valvulaire mitral, l'hypokaliémie, le traitement digitalique. Conformément au théorème de Bayes, le sous-décalage du segment ST a d'autant plus de valeur prédictive de maladie coronaire qu'il concerne un patient dont la probabilité de maladie coronaire est par ailleurs élevée. Dans une étude sur plus de 7 000 patients ayant peu de facteurs de risque cardiovasculaires de la maladie coronaire, la proportion des « vrais positifs » n'atteignait que 21 %, ce qui est extrêmement faible [34]. Au contraire, dans une étude évaluant 269 patients avec une maladie coronaire angiographiquement prouvée et 141 sujets sans anomalie angiographique, la spécificité de l'épreuve d'effort était calculée à 93 % et sa sensibilité à 64 % [28], ce qui atteste de l'intérêt de l'épreuve d'effort en cas de prévalence élevée et donc de facteurs de risque conséquents de la maladie coronaire. De plus, les patients avec une maladie coronaire et une positivité précoce de leur épreuve d'effort ont un pronostic sévère et doivent impérativement être, si possible, revascularisés [22]. Par conséquent, l'épreuve d'effort est surtout intéressante dans l'évaluation des sujets à haut risque de maladie coronaire et chez les patients avec maladie coronaire authentifiée.

SURVEILLANCE ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUE AMBULATOIRE

Si le but habituel du monitorage de l'ECG ambulatoire sur 24 ou 48 heures est la recherche et la caractérisation des arythmies cardiaques, cette technique est connue, depuis ses débuts, comme étant intéressante dans la détection des modifications du segment ST indicatrices d'une éventuelle ischémie [32]. Les aspects techniques requis pour cette dernière détection sont plus complexes que ceux des arythmies, ce qui explique en partie la diffusion et la popularité auprès des cardiologues de la surveillance ECG ambulatoire (Holter) essentiellement dans la surveillance des arythmies supraventriculaires ou ventriculaires. En plus d'un matériel adéquat, la préparation soigneuse de la peau est souhaitable. Des artefacts, notamment positionnels existent, par conséquent, il faut exiger que les anomalies de la repolarisation durent au moins 3 minutes pour être significatives. Une étude comparant les performances du Holter ECG et de l'épreuve d'effort chez 143 patients a montré que le système Holter avait une sensibilité de l'ordre de 89 %, une spécificité de l'ordre de 96 % et une valeur prédictive positive de l'ordre de 91 % [29]. Il existe une variabilité non négligeable du

nombre et de la durée des épisodes ischémiques détectés par le Holter d'un jour à l'autre [53]. Un travail sur le sujet a montré que la variabilité du nombre d'épisodes était de 36 %, celle de la durée atteignant 51 % [67]. Ainsi, la surveillance devrait, dans certains cas, s'étendre sur 48 et non sur 24 heures, notamment dans le cadre de la surveillance de l'efficacité d'un traitement (médicamenteux ou autre).

Les avantages de la surveillance ECG ambulatoire font que c'est la méthode de choix pour détecter une IMS dans la vie de tous les jours, laquelle est beaucoup plus fréquente que les épisodes douloureux. Elle permet également de mettre en lumière les éléments déclenchant l'IMS. Enfin, il s'agit d'un examen peu onéreux, éventuellement utile dans l'évaluation des traitements anti-ischémiques. Cet avantage est mis à profit dans les études s'attachant à déterminer si l'éradication des épisodes d'IMS permet d'améliorer le pronostic.

SURVEILLANCES ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES EN UNITÉ DE SOINS INTENSIFS ET PÉRIOPÉRATOIRES

La surveillance dite « monitorée » de l'ECG (une seule dérivation initialement) en unité de soins intensifs (USI) chez des patients admis pour infarctus du myocarde, arythmie, insuffisance cardiaque décompensée, syndrome coronaire aigu, embolie pulmonaire, insuffisance respiratoire décompensée est routinière. Si la raison principale en est la détection d'arythmies menaçant le pronostic vital, la détection d'une ischémie myocardique sévère est également possible. Elle s'avère en particulier intéressante dans la surveillance périopératoire des patients en chirurgie à haut risque cardiovasculaire. L'ischémie préopératoire est importante à détecter car fréquente et importante sur le plan pronostique [43, 59]. Les épisodes ischémiques survenant dans les suites immédiates d'un syndrome coronaire aigu sont également importants à identifier en pratique clinique car ils correspondent à un sous-groupe de patients à risque accru.

PERFUSION MYOCARDIQUE, MÉTABOLISME MYOCARDIQUE ET CONTRACTILITÉ RÉGIONALE

Maseri et al ont, les premiers, démontré la réduction transitoire et régionale de la perfusion myocardique chez des patients souffrant de douleurs thoraciques en rapport avec des spasmes coronaires [47]. Ensuite, la scintigraphie au thallium 201 a été largement utilisée pour détecter l'IMS pendant l'effort ou lors de l'administration de substances telles que les vasodilatateurs (dipyridamole ou adénosine) ou les catécholamines (dobutamine) [41].

La scintigraphie myocardique au thallium n'est cependant pas le test de choix à utiliser en première intention sauf s'il existe des difficultés interprétatives prévisibles lors de la réalisation d'une épreuve d'effort électrocardiographique, comme la présence d'anomalies de la repolarisation à l'état de base. Des radio-isotopes comme le rubidium 82 ont également permis de caractériser la perfusion myocardique par la tomographie par émission de positrons [14]. Cette technique permet d'étudier parallèlement la perfusion et le métabolisme glucidique, différenciant ainsi les régions ischémiques des cicatrices nécrotiques [46]. Cette technique très coûteuse est très peu répandue. La technique la plus récente permettant de s'intéresser de près à l'étude du métabolisme myocardique est l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Cette technique, malheureusement peu accessible encore compte tenu de sa trop faible diffusion en France, est par ailleurs très prometteuse car les anomalies de la contractilité régionale ventriculaire gauche sont des manifestations très précoces d'ischémie. La ventriculographie isotopique permet aussi de détecter de telles anomalies. L'examen peut être pratiqué au repos, pendant l'effort, pendant un stress pharmacologique, ou pendant une stimulation électrique atriale ou ventriculaire. L'échocardiographie d'effort ou de stress peut fournir des données similaires [3]. L'évaluation de la fonction contractile globale et régionale par l'échographie est extrêmement utile chez les patients qui ont une insuffisance cardiaque d'étiologie indéterminée. Dans le cas d'une IMS détectée, la revascularisation permet

d'obtenir, dans ses suites, une amélioration significative de la fonction systolique. Enfin, l'accessibilité plus grande de l'IRM aux cardiologues permettrait de pratiquer la recherche d'IMS en s'affranchissant de surcroît des problèmes d'hypo- ou d'anéchogénicité.

SURVEILLANCE HÉMODYNAMIQUE

La surveillance monitorée des patients par un cathétérisme de l'artère pulmonaire (méthode de Swan-Ganz) en unité de soins intensifs a montré que des épisodes transitoires d'ischémie myocardique, qu'ils soient symptomatiques ou non, étaient associés à l'augmentation simultanée de la pression diastolique artérielle pulmonaire et de la pression capillaire pulmonaire [42]. D'autres travaux ont indiqué que l'ischémie d'effort silencieuse entraînait des modifications électrocardiographiques, une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et des anomalies de la contractilité régionale ventriculaire associée également à une augmentation transitoire de la pression télédiastolique ventriculaire gauche [31]. Ainsi, en unité de soins intensifs, en salle d'opération et dans le laboratoire d'hémodynamique, une élévation transitoire des pressions de remplissage du ventricule gauche peut orienter vers une ischémie myocardique silencieuse. Il n'en reste pas moins vrai que la détermination des modifications de pression enregistrées par méthode de Swan-Ganz n'est pas très sensible pour la détection de l'IMS par comparaison à l'analyse par échographie cardiaque transœsophagienne de la contractilité régionale.

En pratique

Les épreuves de stress, au premier rang desquelles l'épreuve d'effort, demeurent les techniques les plus largement répandues pour la détection de l'IMS. Cependant, pour l'épreuve d'effort, il est important de savoir exclure si possible les patients dont l'ECG de repos présente des anomalies du segment ST en prenant également en compte la probabilité prétest en fonction des facteurs de risque de la maladie coronaire. L'évaluation de la perfusion myocardique par les techniques de médecine nucléaire et l'évaluation des anomalies de la contractilité régionale par l'échocardiographie améliorent clairement la sensibilité et la spécificité de la détection de l'IMS et peuvent permettre d'identifier certains épisodes d'IMS sans changement électrocardiographique associé. Le Holter ECG peut donner des informations relatives au déclenchement des épisodes d'IMS, à la présence d'IMS chez des patients incapables de faire une épreuve d'effort et en préopératoire chez des patients à haut risque. Une sélection attentive des patients et un soin attentif aux conditions techniques sont nécessaires. Plus rarement, dans certaines circonstances, la surveillance monitorée par cathétérisme de Swan-Ganz et/ou l'échocardiographie transœsophagienne peropératoire peuvent être utilisées.

Prévalence et pronostic

SUJETS ASYMPTOMATIQUES (TYPE 1 DE LA CLASSIFICATION DE COHN)

L'estimation de la prévalence de l'IMS chez des sujets asymptomatiques est difficile mais peut être appréhendée à partir de données obtenues par le Holter ECG, l'épreuve d'effort et l'imagerie de la perfusion à l'effort.

Classification de l'ischémie myocardique silencieuse

- Type 1 : chez un sujet asymptomatique.
- Type 2 : après un infarctus du myocarde.
- Type 3 : chez un patient angineux.

Comme cela est rappelé plus haut, la sensibilité et la spécificité de ces méthodes dépendent de la prévalence dans le type de population

étudié. La fréquence d'une modification significative du segment ST sur des Holter ECG de sujets asymptomatiques varie selon les études entre 0 et 30 %. Par exemple, une étude suédoise s'est intéressée au Holter ECG chez 394 hommes de plus de 60 ans sans coronaropathie connue [30] ; 23 % d'entre eux avaient un sous-décalage du segment ST à l'examen Holter. Ce pourcentage inclut vraisemblablement un certain nombre de faux positifs, néanmoins, compte tenu de la prévalence de coronaropathie dans cette population, il rend compte de la détection de certaines IMS.

L'épreuve d'effort avec sous-décalage significatif du segment ST comprend également des vrais et des faux positifs. Chez des sujets asymptomatiques, un sous-décalage est noté selon Rozanski et al dans 13 % des cas [63]. Un quart de ces sujets présenterait cependant une coronarographie normale. La Baltimore Longitudinal Study on Aging est instructive car elle considère non seulement les modifications électrocardiographiques mais aussi la perfusion au thallium [24] : la prévalence d'IMS chez des sujets asymptomatiques est estimée à 6 %. Il faut cependant garder à l'esprit que d'authentiques patients coronariens ont des épreuves d'effort négatives, donc la prévalence a peut-être été sous-estimée. Dans cette étude, l'IMS augmente le risque de décès, d'infarctus du myocarde et d'apparition d'un angor d'un facteur 3,6. Une augmentation analogue de l'ordre du quadruple est notée dans l'étude suédoise mentionnée précédemment [30]. Les sujets asymptomatiques avec épreuve d'effort positive, incluant des faux positifs, ont globalement un risque augmenté entre trois et cinq fois d'événements cardiovasculaires. Mais, dans une large cohorte de 916 hommes asymptomatiques suivis par épreuves d'effort itératives sur une durée de 13 ans, la grande majorité des sujets qui ont développé un infarctus du myocarde ou qui sont décédés n'avaient paradoxalement pas d'épreuve d'effort positive [48].

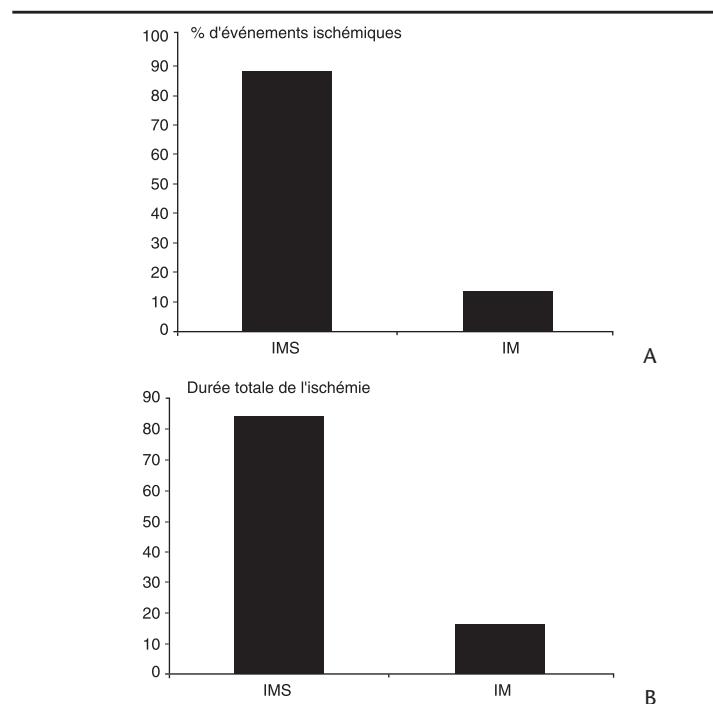
En résumé, les données concernant les sujets asymptomatiques suggèrent qu'en l'absence de symptômes ou de facteurs de risque significatifs de la maladie coronaire, la positivité d'une épreuve d'effort ou d'un Holter ECG correspond souvent à un faux positif. Cependant, une ischémie confirmée chez un sujet asymptomatique est un indicateur de pronostic défavorable. Au sein d'une population asymptomatique, la plupart des événements cardiovasculaires graves surviennent paradoxalement chez des patients dont l'épreuve d'effort était négative.

La signification d'une IMS peut être appréhendée par l'étude d'Eriksson [23]. Parmi 1 773 patients ayant eu une épreuve d'effort, 279 avaient une épreuve positive. Soixante-neuf d'entre eux n'avaient eu aucune douleur et cinquante parmi eux avaient des lésions coronaires. Le suivi de ces cinquante patients sur 13 ans indiquait une sévérité non négligeable, la mortalité étant de 28 %, la survenue d'un infarctus de 26 %, la survenue d'un angor de 42 %.

ANGOR STABLE (TYPE 3 DE LA CLASSIFICATION DE COHN)

Parmi les patients avec coronaropathie documentée et antécédents angineux, il ressort qu'environ la moitié des patients ont un sous-décalage du segment ST à l'épreuve d'effort, le tiers d'entre eux présentant une IMS [45]. En revanche, le Holter ECG semble mettre en différence deux fois plus d'épisodes d'IMS que d'épisodes symptomatiques. Cela suggère que les symptômes surviendraient plus facilement sur un tapis roulant que dans la vie quotidienne. L'analyse combinée de plusieurs études s'étant intéressée à des patients angineux stables permet d'estimer que 20 à 30 % d'entre eux ont des sous-décalages du segment ST au Holter ambulatoire, 50 à 70 % d'entre eux ont des sous-décalages du segment ST à l'épreuve d'effort et 90 % des scintigraphies au thallium positives. Les données de la littérature ne plaident guère pour l'utilisation de la surveillance ambulatoire du segment ST chez les patients avec épreuve d'effort négative, sauf en cas de suspicion de spasme coronaire. La grande majorité des événements ischémiques des patients en angor stable est asymptomatique (fig 2).

Il est reconnu que l'ischémie a la même signification pronostique, qu'elle soit asymptomatique ou non. Mais de même qu'il n'a pas été



2 Prévalence de l'ischémie myocardique silencieuse chez les patients en angor stable. IMS : Ischémie myocardique silencieuse ; IM : ischémie myocardique.

A. Pourcentage du nombre d'événements ischémiques.

B. Pourcentage de la durée d'ischémie. La grande majorité des événements ischémiques est asymptomatique. De même, la durée de ces événements asymptomatiques est prépondérante par rapport à la durée des événements symptomatiques.

démontré à ce jour que le traitement anti-angineux était capable d'améliorer le pronostic de l'angor stable, la démonstration que la suppression de l'ischémie silencieuse améliore le pronostic de l'angor stable reste à apporter.

ANGOR INSTABLE

Le sous-décalage du segment ST est fréquent dans les suites immédiates d'un syndrome coronaire aigu lors d'une surveillance par télémétrie^[55]. Selon les études et la gravité des syndromes coronaires aigus, il est estimé entre 40 et 70 % des cas. La grande majorité de ces sous-décalages survient alors que le patient est asymptomatique. De façon intéressante, chez les patients en angor instable, le temps cumulé d'ischémie par la surveillance télémétrique est associé à un risque accru de l'ordre du quintuple de décès hospitaliers^[39] et à un risque également significativement augmenté de décès à long terme^[54]. L'IMS est d'autre part plus fréquente en cas de lésion du tronc commun de la coronaire gauche et d'atteinte tritronculaire. Dans l'angor instable, les épisodes d'IMS sont environ neuf à dix fois plus fréquents que les épisodes angineux alors qu'ils ne sont que deux à trois fois plus fréquents en cas d'angor stable. Ces épisodes d'IMS identifient un sous-groupe de patients à plus haut risque de décès et d'infarctus non fatal. D'où l'intérêt du rôle du dépistage des épisodes d'IMS par le Holter ECG afin de préciser la sévérité de l'ischémie et d'identifier des patients à haut risque qui mériteraient peut-être un traitement plus agressif.

ANTÉCÉDENT D'INFARCTUS (TYPE 2 DE LA CLASSIFICATION DE COHN)

Après un infarctus, les facteurs pronostiques péjoratifs principaux sont l'altération de la fonction ventriculaire gauche, la présence d'arythmies ventriculaires malignes et l'IMS résiduelle. Dans des études où des épreuves d'effort ont été pratiquées précocement après un infarctus du myocarde, la présence d'un sous-décalage du segment ST est notée dans 18 à 45 % des cas, plus de la moitié de ces épisodes n'étant pas accompagnés de douleurs thoraciques^[7]. L'élévation transitoire du segment ST prédit fortement l'ischémie péri-infarctus comme cela est confirmé par l'imagerie au thallium.

La pseudonormalisation des ondes T n'a qu'une prédictivité moindre. La plupart des études sont en faveur du pronostic péjoratif du sous-décalage du segment ST à l'épreuve d'effort dans les suites d'un infarctus. Le Holter ECG a également été étudié chez des patients aux antécédents d'infarctus. Sur une cohorte de 270 patients représentatifs de survivants d'un infarctus du myocarde, près du quart d'entre eux ont présenté des épisodes de sous-décalage d'au moins 1 mm du segment ST pendant une durée d'au moins 1 minute. Dans cette série de patients tout comme dans les autres s'intéressant à cette question, le sous-décalage du segment ST au Holter est associé à un risque augmenté de décès et de ré-infarctus de 2,5 à 4^[58]. Après infarctus, les tests de perfusion lors d'examens isotopiques et échocardiographiques sont intéressants car il y a des anomalies de l'ECG à l'état de base. En particulier, la scintigraphie au thallium fournit des informations quant au pronostic dans ce groupe de patients.

Il n'a pas été démontré à ce jour l'intérêt du Holter ECG si le résultat du test d'effort est négatif. En revanche, en cas de positivité de l'épreuve d'effort, la présence de sous-décalages du segment ST sur le Holter ECG indique un pronostic encore plus défavorable.

APRÈS REVASCULARISATION

Après pontage aortocoronaire, la prévalence des modifications du segment ST au Holter ECG est élevée à 6 et 12 mois, de l'ordre de 20 à 30 %^[38]. Cette forte prévalence ne traduit cependant pas l'occlusion de pontages dans la majorité des cas. Une technique d'imagerie, comme la scintigraphie au thallium, est très utile dans ces cas. Après une angioplastie coronaire, le sous-décalage du segment ST à l'épreuve d'effort chez des sujets asymptomatiques est également imparfait pour détecter correctement les resténoses coronaires. Là aussi, la scintigraphie au thallium apporte indiscutablement un bénéfice dans cette détection.

CHIRURGIE NON CARDIAQUE

En cas de surveillance Holter ECG périopératoire chez des patients coronariens ou à risque cardiovasculaire élevé, le sous-décalage du segment ST multiplie par neuf le risque de décès cardiaque, d'infarctus et d'angor instable^[43]. Ce risque nettement augmenté a aussi été mis en évidence chez les patients bénéficiant d'une chirurgie vasculaire périphérique. L'absence d'ischémie préopératoire est associée à l'absence d'événements cardiovasculaires ultérieurs^[59]. Au contraire, le sous-décalage périopératoire présume d'un risque doublé d'événements cardiovasculaires dans les 2 ans qui suivent^[43, 59].

Traitements de l'ischémie myocardique silencieuse

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Le traitement habituel des patients coronariens repose sur l'éradication de la symptomatologie angineuse. Cependant, dans la mesure où c'est la présence de l'ischémie plutôt que celle des symptômes qui détermine le pronostic des patients, il est logique de penser que l'éradication de l'ischémie, à savoir le traitement de l'IMS, est une cible intéressante. Dans cette optique, un certain nombre d'agents anti-ischémiques ont été évalués en terme d'IMS résiduelle. Ils ont été utilisés soit en monothérapie, soit en bithérapie. Si la plupart des traitements usuels s'avèrent efficaces pour réduire la fréquence et la durée des épisodes angineux, leur puissance est variable. Par ailleurs, il apparaît clairement que ces traitements diminuent certes, mais ne suppriment pas complètement les épisodes d'IMS. En d'autres termes, l'ischémie silencieuse peut persister en dépit d'un traitement médicamenteux qui contrôle l'angor. Les paragraphes suivants font le point sur l'effet des principales classes thérapeutiques anti-angineuses dans le traitement de l'IMS des patients coronariens. La réduction de la fréquence de ces épisodes et de leur durée est l'un des critères habituels d'évaluation de ces agents.

■ Dérives nitrés

Si les nitrés ont été les premiers médicaments utilisés pour leur effet anti-ischémique, il existe peu de données concernant leur effet sur les épisodes d'IMS détectés par le Holter ECG. Les nitrés réduiraient la fréquence et la durée des épisodes ischémiques de l'ordre de 35 % chez des patients symptomatiques selon certains mais ne seraient pas plus efficaces que le placebo pour diminuer les épisodes d'IMS selon d'autres [62]. Cela pourrait s'expliquer, entre autres, par le phénomène de tolérance aux dérivés nitrés qui survient en cas d'administration continue, laquelle n'est plus recommandée actuellement aux dépens de l'administration discontinue sur le nycthémère [35].

■ Bétabloquants

C'est indiscutablement le traitement de première intention, qui a démontré son intérêt dans la prise en charge des patients coronariens stables et dans les syndromes coronaires aigus. Les bétabloquants diminuent la demande en oxygène du myocarde par différents mécanismes parmi lesquels la diminution de la fréquence cardiaque au repos, l'atténuation de la réponse de la fréquence cardiaque à l'exercice, la diminution de la pression artérielle et la diminution de la force de contraction ventriculaire. Les bétabloquants exercent leur action par une fixation à des récepteurs spécifiques cardiaques (récepteurs dits β -1) leur permettant d'inhiber celle des catécholamines en obtenant ainsi une réponse cardiaque atténuée en réponse à toute stimulation sympathique. Un certain nombre d'études s'est intéressé à l'effet des bétabloquants sur l'ischémie asymptomatique. Cette classe médicamenteuse apparaît plus efficace que les autres [56, 68]. Une analyse groupée de plusieurs études indique, chez des coronariens, que les bétabloquants permettent de réduire de 59 % la fréquence des épisodes d'IMS et de 69 % leur durée. Différents bétabloquants parmi lesquels l'aténolol, le propanolol et le bisoprolol ont donné lieu à des réductions d'amplitude analogue. Les bétabloquants permettent aussi d'atténuer l'augmentation matinale catécholergique des épisodes d'IMS chez les patients coronariens, ce qui pourrait également être favorable en termes de réduction du risque d'infarctus aigu du myocarde et de mort subite. Il semble que les bétabloquants soient plus efficaces que les inhibiteurs calciques pour supprimer l'ischémie myocardique silencieuse. Dans l'étude TIBBS [68], le bisoprolol (10 à 20 mg/j) s'est montré supérieur à la nifédipine et dans l'étude ACIP [57], l'aténolol (50 à 100 mg/j) s'est montré supérieur au diltiazem (60 à 90 mg deux fois/j). Cependant, l'étude TIBET n'a pas retrouvé de différence entre l'aténolol (50 mg deux fois/j), la nifédipine LP (20 à 40 mg deux fois/jour) ou l'association des deux sur l'amélioration de l'ECG d'effort et la réduction de l'ischémie au Holter [26].

■ Inhibiteurs calciques

Différentes études se sont attachées à déterminer l'influence des traitements par inhibiteurs calciques sur les épisodes d'IMS enregistrées sur Holter ECG. Une analyse groupée montre une réduction de 46 % de la fréquence et de 36 % de la durée de ces épisodes. Les rares études s'étant intéressées à l'efficacité de ces traitements dans la suppression complète des épisodes chez un même patient ne sont pas positives pour cette classe [65]. Certains de ces traitements, notamment les dihydropyridines, pourraient être délétères en raison de la tachycardie réflexe et de l'augmentation catécholergique secondaire à une vasodilatation périphérique importante. Il est vrai que les récents inhibiteurs calciques, notamment l'amlopipine qui a montré son intérêt dans l'ischémie silencieuse dans l'étude CAPE [11], ou la félodipine, n'ont pas ces effets indésirables.

■ Association anti-ischémique

Les avantages d'une telle association comprennent l'administration d'une posologie moindre de chaque principe actif ce qui diminue les effets indésirables et améliore la compliance. Une telle association

peut comporter un dérivé nitré sur une période discontinue des 24 heures et un bêtabloquant. D'autres possibilités sont un nitré et un inhibiteur calcique ou un bêtabloquant et un inhibiteur calcique. Quelques études se sont intéressées à l'évaluation d'une telle association sur les épisodes d'IMS. L'association d'un bêtabloquant, l'aténolol, et d'un inhibiteur calcique, la nifédipine ou l'amlopipine, s'est révélée plus efficace que l'un ou l'autre traitement en monothérapie [21]. L'association s'est révélée meilleure en termes de diminution de fréquence, de durée et de suppression totale des épisodes d'IMS. Cette suppression peut même dépasser légèrement 75 % des patients traités. Dans l'étude américaine ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot study) [57], deux associations différentes ont été testées pour les patients randomisés dans les groupes de traitements orientés sur le contrôle des épisodes angineux ou ischémiques. Elles ont permis une diminution modeste respectivement de 48 et 33 % des taux de suppression totale d'événements. Cette efficacité, relative dans cette étude, pourrait s'expliquer par l'emploi de doses non optimales des différents traitements. En dépit de ces résultats décevants, il est généralement admis qu'une association de médicaments anti-ischémiques est nécessaire pour les patients ayant une maladie coronaire évoluée et une IMS.

REVASCULARISATION MYOCARDIQUE PAR PONTAGES

Peu d'études ont évalué l'intérêt d'une revascularisation myocardique par pontage aortocoronaire ou angioplastie sur l'IMS. La plupart d'entre elles ne sont pas contrôlées et concernent des situations très différentes les unes des autres, par exemple dans leur mode de détection de l'IMS (épreuve d'effort, Holter ECG, scintigraphie). Dans une évaluation rétrospective à partir du CASS (Coronary Artery Surgery Study), le pourcentage de patients avec sous-décalage asymptomatique du segment ST ne diffère pas avant et après chirurgie. Dans une autre étude évaluant les modifications du segment ST par Holter ECG, la revascularisation myocardique a été accompagnée d'une réduction dans la fréquence et la durée des épisodes d'IMS.

TRAITEMENT ANTI-ISCHÉMIQUE VERSUS REVASCULARISATION

Une seule grande étude prospective et randomisée a comparé les effets d'un traitement comportant une association médicamenteuse et la revascularisation myocardique sur l'IMS détectée à l'épreuve d'effort et sur Holter ECG. Dans cette étude ACIP [57], les patients ont été randomisés pour recevoir soit un traitement médical gradué avec l'une des deux associations médicamenteuses (titrées pour contrôler les symptômes ou supprimer l'ischémie myocardique), soit une revascularisation myocardique par pontage(s) ou angioplastie(s). Les résultats à 1 an de cette étude ont indiqué que la revascularisation myocardique était plus efficace que les traitements médicamenteux destinés à contrôler les symptômes ou à supprimer l'ischémie myocardique, en termes de réduction de la fréquence et de la durée des événements ischémiques [57]. Par ailleurs, davantage de patients étaient libres de symptômes au suivi de 1 an. La comparaison des effets respectifs du pontage et de l'angioplastie sur l'IMS détectée par le Holter ambulatoire est en faveur de la chirurgie qui, à 12 semaines, supprime l'ischémie chez davantage de patients. Aux épreuves d'effort, des résultats analogues ont été retrouvés, en ce sens qu'une proportion significativement plus basse de patients revascularisés gardent des épisodes d'IMS (69 % versus 85 % et 88 % respectivement) avec un traitement médicamenteux destiné à contrôler les symptômes et un traitement médicamenteux destiné à supprimer l'ischémie myocardique. Les résultats aux épreuves d'effort sont aussi favorables à la chirurgie par rapport à l'angioplastie, moins de patients gardant une ischémie à l'effort (54 versus 77 %, $p < 0,05$), les patients réalisant des exercices plus prolongés (7,6 minutes versus 6,5 minutes), et moins de patients souffrant d'angor lors de ces épreuves d'effort (10 % versus 30 %). Les raisons de la supériorité apparente de la chirurgie sont probablement liées à une revascularisation plus complète que par

l'angioplastie dans cet essai. Il faut cependant noter que l'étude ACIP n'a pas randomisé les patients pour l'angioplastie ou la chirurgie, les investigateurs prenant l'une des deux options.

Conclusion

L'ischémie myocardique silencieuse est définie par la présence d'une ischémie myocardique en l'absence de douleur thoracique angineuse ou d'équivalents angineux.

L'épreuve d'effort électrocardiographique et à un moindre degré le « Holter ECG », c'est-à-dire l'enregistrement de l'ECG en continu, sont les méthodes les plus répandues pour sa détection. L'ECG d'effort est surtout contributif dans l'évaluation des sujets à haut risque de

maladie coronaire et chez les patients avec maladie coronaire authentifiée. Chez l'ensemble des sujets, asymptomatiques et symptomatiques, une ischémie confirmée est un indicateur de pronostic défavorable. Dans l'angor instable et en postinfarctus, les épisodes d'ischémie myocardique silencieuse identifient également un sous-groupe de patients à plus haut risque de décès et d'infarctus non fatal. Les traitements anti-ischémiques médicamenteux, et en particulier les bêtabloquants, diminuent mais ne suppriment pas complètement les épisodes d'ischémie myocardique silencieuse. La revascularisation myocardique semble plus efficace que les traitements médicamenteux destinés à contrôler les symptômes ou à supprimer l'ischémie myocardique silencieuse, en termes de réduction de la fréquence et de la durée des événements ischémiques. Il n'est pas démontré, à ce jour, que le pronostic en soit amélioré.

Références

- [1] Agati L, Penco M, Sciomer S, Fedele F, Neja CP, Dagianti A. Painless versus painful myocardial ischemia: different left ventricular dysfunction detected by echocardiography. *Int J Cardiol* 1989 ; 22 : 321-327
- [2] Bairey CN, Krantz DS, Rozanski A. Mental stress as an acute trigger of ischemic left ventricular dysfunction and blood pressure elevation in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990 ; 66 : 28G-31G
- [3] Bolognese L, Rossi L, Sarasso G, Prando MD, Bongo AS, Dellavesa P et al. Silent versus symptomatic dipyridamole-induced ischemia after myocardial infarction: clinical and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; 19 : 953-959
- [4] Cabin HS, Roberts WC. Quantitative comparison of extent of coronary narrowing and size of healed myocardial infarct in 33 necropsy patients with clinically recognized and in 28 with clinically unrecognized ("silent") previous acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1982 ; 50 : 677-681
- [5] Chierchia S, Gallino A, Smith G, Deanfield J, Morgan M, Croom M et al. Role of heart rate in pathophysiology of chronic stable angina. *Lancet* 1984 ; 2 : 1353-1357
- [6] Cohn PF. Silent myocardial ischemia in patients with a defective anginal warning system. *Am J Cardiol* 1980 ; 45 : 697-702
- [7] Cohn PF. Silent myocardial ischemia: dimensions of the problem in patients with and without angina. *Am J Med* 1986 ; 80 : 3-8
- [8] Cohn PF, Harris P, Barry WH, Rosati RA, Rosenbaum P, Waterval C. Prognostic importance of anginal symptoms in angiographically defined coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1981 ; 47 : 233-237
- [9] Cohn PF, Kannel WB. Recognition, pathogenesis, and management options in silent coronary artery disease: introduction. *Circulation* 1987 ; 75 (3 Pt 2) : II1
- [10] Cohn PF, Vetrovec GW, Nesto R, Gerber FR. The Nifedipine-Total Ischemia Awareness Program: a national survey of painful and painless myocardial ischemia including results of antiischemic therapy. *Am J Cardiol* 1989 ; 63 : 534-539
- [11] Deanfield JE, Detry JM, Lichtlen PR, Magnani B, Sellier P, Thaulow E. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol* 1994 ; 24 : 1460-1467
- [12] Deanfield JE, Maseri A, Selwyn AP, Ribeiro P, Chierchia S, Krikler S et al. Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983 ; 2 : 753-758
- [13] Deanfield JE, Shea M, Kessett M, Horlock P, Wilson RA, DeLandsheere CM et al. Silent myocardial ischaemia due to mental stress. *Lancet* 1984 ; 2 : 1001-1005
- [14] Deanfield JE, Shea M, Ribeiro P, DeLandsheere CM, Wilson RA, Horlock P et al. Transient ST-segment depression as a marker of myocardial ischemia during daily life. *Am J Cardiol* 1984 ; 54 : 1195-1200
- [15] Deanfield JE, Shea MJ, Wilson RA, Horlock P, DeLandsheere CM, Selwyn AP. Direct effects of smoking on the heart: silent ischemic disturbances of coronary flow. *Am J Cardiol* 1986 ; 57 : 1005-1009
- [16] Deedwania PC, Carbalaj EV. Prevalence and patterns of silent myocardial ischemia during daily life in stable angina patients receiving conventional antianginal drug therapy. *Am J Cardiol* 1990 ; 65 : 1090-1096
- [17] Deedwania PC, Carbalaj EV. Silent ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina. *Circulation* 1990 ; 81 : 748-756
- [18] Deedwania PC, Carbalaj EV, Nelson JR, Hait H. Anti-ischemic effects of atenolol versus nifedipine in patients with coronary artery disease and ambulatory silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 17 : 963-969
- [19] Deedwania PC, Nelson JR. Pathophysiology of silent myocardial ischemia during daily life. Hemodynamic evaluation by simultaneous electrocardiographic and blood pressure monitoring. *Circulation* 1990 ; 82 : 1296-1304
- [20] Drost C, Roskamm H. Experimental pain measurement in patients with asymptomatic myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1983 ; 1 : 940-945
- [21] El-Tamimi H, Davies GJ. Optimal control of myocardial ischaemia: the benefit of a fixed combination of atenolol and nifedipine in patients with chronic stable angina. *Br Heart J* 1992 ; 68 : 291-295
- [22] Epstein SE, Quyyumi AA, Bonow RO. Myocardial ischemia—silent or symptomatic. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 1038-1043
- [23] Eriksson J, Thaulow E, Sandviki L. Long-term (13-16 years) of patients with silent myocardial ischemia during exercise. *Isr J Med Sci* 1989 ; 25 : 503-506
- [24] Fleg JL, Gerstenblith G, Zonderman AB, Becker LC, Weisfeldt ML, Costa PT Jr et al. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation* 1990 ; 81 : 428-436
- [25] Folts JD, Crowell EB Jr, Rowe GG. Platelet aggregation in partially obstructed vessels and its elimination with aspirin. *Circulation* 1976 ; 54 : 365-370
- [26] Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996 ; 17 : 96-103
- [27] Ganz P, Alexander RW. New insights into the cellular mechanisms of vasospasm. *Am J Cardiol* 1985 ; 56 : 11E-15E
- [28] Goldschlager N, Selzer A, Cohn K. Treadmill stress tests as indicators of presence and severity of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1976 ; 85 : 277-286
- [29] Hammill SC. Evaluation of a Holter system to record ST-segment changes. *J Electrocardiol* 1987 ; 20 (suppl) : 12-15
- [30] Hedblad B, Juul-Møller S, Svensson K, Hanson BS, Isacsson SO, Janzon L et al. Increased mortality in men with ST segment depression during 24 h ambulatory long-term ECG recording. Results from prospective population study 'Men born in 1914', from Malmö, Sweden. *Eur Heart J* 1989 ; 10 : 149-158
- [31] Hirzel HO, Leutwyler R, Krayenbuehl HP. Silent myocardial ischemia: hemodynamic changes during dynamic exercise in patients with proven coronary artery disease despite absence of angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1985 ; 6 : 275-284
- [32] Holter NJ. New method for heart studies: continuous electrocardiography of active subjects over long periods is now practical. *Science* 1961 ; 134 : 1214-1220
- [33] Hultgren HN, Peduzzi P. Relation of severity of symptoms to prognosis in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1984 ; 54 : 988-993
- [34] Josephson RA, Shefrin E, Lakatta EG, Brant LJ, Fleg JL. Can serial exercise testing improve the prediction of coronary events in asymptomatic individuals? *Circulation* 1990 ; 81 : 20-24
- [35] Juhani Knuuti M, Wahl M, Wiklund I, Smith P, Alhainen L, Harkonen R et al. Acute and long-term effects on myocardial ischemia of intermittent and continuous transdermal nitrate therapy in stable angina. *Am J Cardiol* 1992 ; 69 : 1525-1532
- [36] Kannel WB. Prevalence and clinical aspects of unrecognized myocardial infarction and sudden unexpected death. *Circulation* 1987 ; 75 (3 Pt 2) : II4-II5
- [37] Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 1144-1147
- [38] Kennedy HL, Seiler SM, Sprague MK, Homan SM, Whitlock JA, Kern MJ et al. Relation of silent myocardial ischemia after coronary artery bypass grafting to angiographic completeness of revascularization and long-term prognosis. *Am J Cardiol* 1990 ; 65 : 14-22
- [39] Langer A, Freeman MR, Armstrong PW. ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol* 1989 ; 13 : 1495-1502
- [40] Langou RA, Huang EK, Kelley MJ, Cohen LS. Predictive accuracy of coronary artery calcification and abnormal exercise test for coronary artery disease in asymptomatic men. *Circulation* 1980 ; 62 : 1196-1203
- [41] Leppo J, Boucher CA, Okada RD, Newell JB, Strauss HW, Pohost GM. Serial thallium-201 myocardial imaging after dipyridamole infusion: diagnostic utility in detecting coronary stenoses and relationship to regional wall motion. *Circulation* 1982 ; 66 : 649-657
- [42] Levy RD, Shapiro LM, Wright C, Mockus LJ, Fox KM. The haemodynamic significance of asymptomatic ST segment depression assessed by ambulatory pulmonary artery pressure monitoring. *Br Heart J* 1986 ; 56 : 526-530
- [43] Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The study of perioperative ischemia research group. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1781-1788
- [44] Maouad J, Fernandez F, Barrillon A, Gerbaux A, Gay J. Diffuse or segmental narrowing (spasm) of the coronary arteries during smoking demonstrated on angiography. *Am J Cardiol* 1984 ; 53 : 354-355
- [45] Mark DB, Hlatky MA, Calif RM, Morris JJ Jr, Sisson SD, McCants CB et al. Painless exercise ST deviation on the treadmill: long-term prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989 ; 14 : 885-892
- [46] Marshall RC, Tillisch JH, Phelps ME, Huang SC, Carson R, Henze E et al. Identification and differentiation of resting myocardial ischemia and infarction in man with positron computed tomography, 18F-labeled fluorodeoxyglucose and N-13 ammonia. *Circulation* 1983 ; 67 : 766-778
- [47] Maseri A, Parodi O, Severi S, Pesola A. Transient transmural reduction of myocardial blood flow demonstrated by thallium-201 scintigraphy, as a cause of variant angina. *Circulation* 1976 ; 54 : 280-288
- [48] McHenry PL, O'Donnell J, Morris SN, Jordan JJ. The abnormal exercise electrocardiogram in apparently healthy men: a predictor of angina pectoris as an initial coronary event during long-term follow-up. *Circulation* 1984 ; 70 : 547-551
- [49] McLenaghan JM, Weidinger FF, Barry J, Yeung A, Nabel EG, Rocco MB et al. Relations between heart rate, ischemia, and drug therapy during daily life in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991 ; 83 : 1263-1270
- [50] Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978 ; 1 : 795-797